

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑪ Anmeldenummer: 80104242.5

⑤ Int. Cl.³: **C 07 C 103/78**
A 61 K 49/04

⑫ Anmeldetag: 18.07.80

③ Priorität: 09.08.79 IT 2502779

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 18.02.81 Patentblatt 81/7

⑧ Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB LI NL SE

⑦ Anmelder: **BRACCO INDUSTRIA CHIMICA Società per Azioni**
 Via E. Folli, 50
 I-20134 Milano(IT)

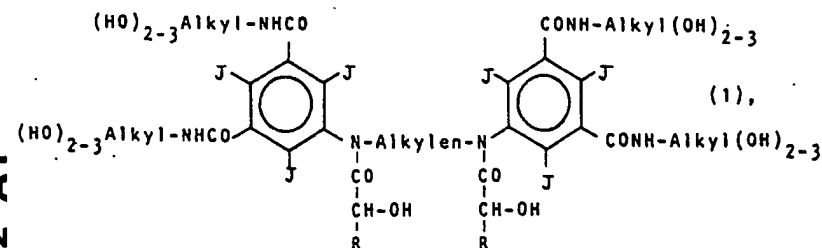
⑦ Erfinder: **Felder, Ernst, Prof. Dr.**
 Via Ceresio 49
 CH-6826 Riva S. Vitale(CH)

⑦ Erfinder: **Pitrè, Davide, Prof. Dr.**
 Via Brocchi 24
 Milano(IT)

⑦ Vertreter: **Zutter, Hans Johann Niklaus**
 EPROVA Aktiengesellschaft im Laternenacker 5
 CH-8200 Schaffhausen(CH)

⑤ Neue Derivate der 2,4,6-Triiod-isophtalsäure, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Röntgenkontrastmittel.

⑦ Die Erfindung betrifft die neuen, stabilen, in Wasser leicht löslichen Bis-[N- 3,5-bis-(hydroxyalkylaminocarbonyl)-2,4,6-triod-phenyl -N-(α -hydroxyacyl)-amino] -alkane der allgemeinen Formel (I)

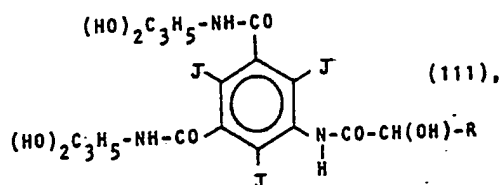


EP 0 023 992 A1

worin
 (HO)₂₋₃Alkyl- 1,3-Dihydroxyisopropyl-, 2,3
 Dihydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxy
 -2-hydroxymethylisopropyl-
 R Wasserstoff oder Methyl- und

/...

bedeutet, das Verfahren zu ihrer Herstellung sowie nicht ionische Röntgenkontrastmittel, die insbesondere zur Vasographie, Urographie, Bronchographie und zur Darstellung von Körperhöhlen und der Liquorräume geeignet sind und die vorstehend genannten Verbindungen als schattengebende Komponenten enthalten. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (II), worin (HO)₂-3-Alkyl- 1,3-Dihydroxyisopropyl- oder 2,3-Dihydroxypropyl- bedeutet. Man erhält diese neuen Verbindungen, indem man ein 5 α -Hydroxyacylamino- 2,4,6-trijod -isophtalsäure-bis-(dihydroxypropylamid) der allgemeinen Formel (III)



X - Alkylen - X

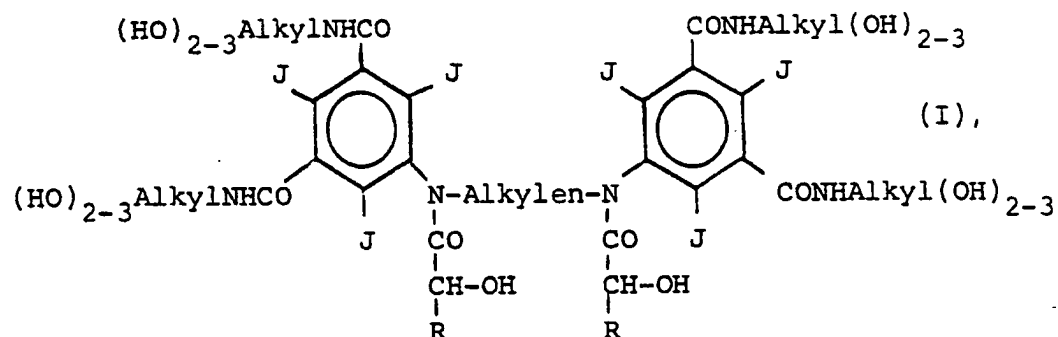
(IV)

wobei R und Alkyl in den Formeln (III) bzw. (IV) die eingangs definierte Bedeutung haben und X jeweils ein Halogen-Atom: Jod, Brom oder Chlor oder ein Sulfat bzw. Sulfonat-Radikal (-OSO₂OR₁ bzw. -OSO₂-Alkyl oder -OSO₂-Aryl) bedeutet.

- 1 -

Neue Derivate der 2,4,6-Trijod-isophthalsäure, Verfahren
zu deren Herstellung und diese enthaltende Röntgenkon-
trastmittel

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen, in Wasser
5 leicht löslichen Bis[N-{3,5-bis-(hydroxyalkylaminocar-
bonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(α -hydroxyacyl)-amino]-
alkane der allgemeinen Formel (I)



worin

10 (HO)₂₋₃Alkyl 1,3-Dihydroxyisopropyl-, 2,3-Dihydroxy-
propyl- oder 1,3-Dihydroxy-2-hydroxy-
methyloisopropyl-

R Wasserstoff oder Methyl-
und

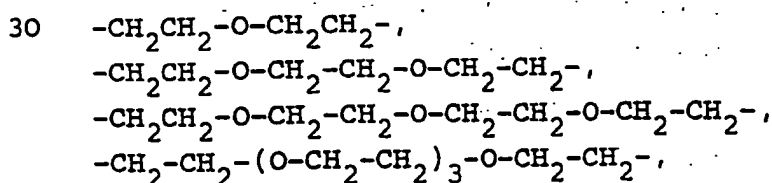
Alkylen einen zweiwertigen Alkylen-Rest mit
 2 bis 10 C-Atomen [= $-(\text{CH}_2)_{2-10}-$],
 der durch Hydroxy-Funktionen substituiert
 sein kann,
 5 oder
 einen Mono-, Di- oder Poly-oxa-alkylen-
 Rest mit 4 bis 12 C-Atomen [= $-(\text{C}_{\text{n}}\text{H}_{2\text{n}})_{\text{O}-4}-$
 $\text{O}-\text{C}_{\text{n}}\text{H}_{2\text{n}}-$; $\text{n} = 2$ oder 3], der durch
 Hydroxy-Funktionen substituiert sein kann,

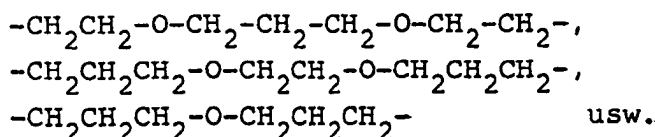
- 10 bedeutet, das Verfahren zu ihrer Herstellung sowie nicht
 ionische Röntgenkontrastmittel, die insbesondere zur Vaso-
 graphie, Urographie, Bronchographie und zur Darstellung
 von Körperhöhlen und der Liquorräume geeignet sind und
 die vorstehend genannten Verbindungen als schattengebende
 15 Komponenten enthalten.

Beispiele für unsubstituierte Alkylen-Reste, welche die
 beiden Trijod-isophthalsäureamid-Moleküle verbinden, sind
 Äthylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, Octylen,
 Nonylen, Decylen. Im allgemeinen werden Alkylen-Reste mit
 20 3 und mehr Kohlenstoffatomen vorgezogen, da sich solche
 leichter einfügen lassen.

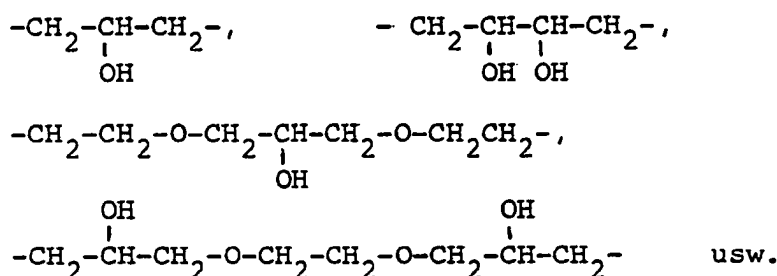
Um den hydrophilen Charakter der Verbindungen zu verstär-
 ken, können in die Alkylen-Brücke, welche die beiden Mole-
 külhälften zusammenhält, Sauerstoffatome eingebaut wer-
 25 den, und zwar indem man die Kohlenstoffkette jeweils nach
 mindestens 2, gewöhnlich 2 bis 3, Kohlenstoffatomen durch
 ein Sauerstoffatom unterbricht.

Beispiele für solche Sauerstoff-haltige Alkylenbrücken
 sind:





- Dem gleichen Zweck dient auch die Substitution einzelner
 5 H-Atome der Alkylen-Brücke durch Hydroxylfunktionen, wodurch beispielsweise folgende Alkylen-Reste entstehen



- 10 5-Acylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-diamide und deren Anwendung in Röntgenkontrastmitteln sind aus der CH-PS 544.551 bekannt. Sie enthalten nur einfache, unsubstituierte aliphatische Acyl-Gruppen in der Regel Acetyl-Gruppen. Einige Kohlenhydrat-Reste aufweisende Vertreter dieser Gruppe sind ausreichend wasserlöslich, beispielsweise das unter dem Freinamen METRIZAMIDE bekannt gewordene
 15 3-Acetylamino-5-N-methyl-acetylamino-2,4,6-trijod-benzoylglucosamin. Vergleiche dazu: Verbindung Nr. 11 der US-PS 3.701.771, GB-PS 1.321.591, CH-PS 544.551, AT-PS 318.134
 20 bzw. der DE-OS 2.031.724; Publikationen von T. Almen, S. Salvesen, K. Golman; Acta Radiologia Suppl. 335 (1973), 1-13, 233-75, 312-38. Nachteilig ist seine schwierige Zugänglichkeit und namentlich seine geringe Stabilität, welche die Verwendbarkeit wesentlich einschränkt und die
 25 Handhabung erschwert.
 Einen Fortschritt stellt das unter dem Freinamen IOPAMIDOL bekannt gewordene L-5- α -Hydroxypropionylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) dar. Vergleiche dazu DE-PS 2.547.789, GB-PS

1.472.050, US-PS 4.001.323, Felder et al, Il FARMACO,
Ed. Sc. 32 835 - 844 (1977). Es zeichnet sich aus durch
eine wesentlich einfachere Struktur, durch höhere Sta-
bilität, leichte Isolierbarkeit und durch eine geringere
5 Viskosität seiner konzentrierten wässrigen Lösungen. Die
Toxizität dieser Verbindung ist sehr niedrig.

Die Entwicklung in den letzten Jahren hat deutlich ge-
zeigt, dass es äusserst schwierig ist und nur selten ge-
lingt nicht ionische Verbindungen zu finden, welche die
ganz spezifischen Eigenschaften aufweisen, die für die
10 einzelnen Techniken der Röntgenkontrastuntersuchungen
erforderlich sind. Diese Eigenschaften sind echte Wasser-
löslichkeit ausreichend zur Herstellung stabiler, d.h.
nicht übersättigter konzentrierter Lösungen, maximale
allgemeine und neurotrope Verträglichkeit, minimale Osmo-
15 lalität, eine dem spezifischen Verwendungszweck angepass-
te oftmals erhöhte Viskosität, maximale Stabilität gegen
hydrolytische Einflüsse und ausreichend einfache Struktur
zur Ermöglichung einer oekonomischen Synthese sowie zur
Erleichterung der Isolierung und Reinigung.

20 Zu dieser auserlesenen Gruppe von schattengebenden Kompo-
nenten gehören auch die vorliegenden neuen Verbindungen
der Formel (I).

Sie zeichnen sich im allgemeinen aus durch hohe Wasser-
löslichkeit, die bei einzelnen Vertretern absolute
25 Spitzenwerte erreicht, durch optimale Verträglichkeit
und vor allem durch ihre geringe Osmolalität sowie mit
ihrer durchwegs sehr grossen Stabilität insbesondere ge-
genüber hydrolytischen Einflüssen, worin sie die an sich
schon gute Hydrolyse-Stabilität der ihnen zugrundeliegen-
30 den am aromatischen N-Atom nicht substituierten Ausgangs-
stoffe noch deutlich übertreffen. Diese verstärkte Stabi-

lität gegen hydrolytische Einflüsse ist wichtig zur Verhinderung der Bildung von Spuren freier aromatischer Amine im Hinblick auf mögliche aber unzulässige cytotoxische Effekte derselben in Verbindung mit Röntgenstrahlen. Vergleiche dazu: A. Norman et al, Radiology 129, 199 - 203 (Okt. 1978).

- Besonders überraschend und zugleich wertvoll ist, dass durch die Verknüpfung von zwei Trijodisophthalsäureamid-Moleküle durch eine an das jeweilige aromatische N-Atom gebundene Alkylen-Brücke, die Wasserlöslichkeit der zugrundeliegenden Verbindung - zum Beispiel das 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) - zum Teil erheblich verbessert wird.
- 15 Die erfindungsgemässen Verbindungen zeichnen sich durch stark reduzierte Osmolalität und gewöhnlich durch erhöhte Viskosität aus, die für viele Anwendungszwecke insbesondere die Myelographie sowie beispielsweise für gewisse Untersuchungen an den Herzklappen, zur Darstellung von Körperhöhlen, zur Bronchographie, Hysterosalpingographie, Arthrographie und Lymphographie sehr erwünscht ist.

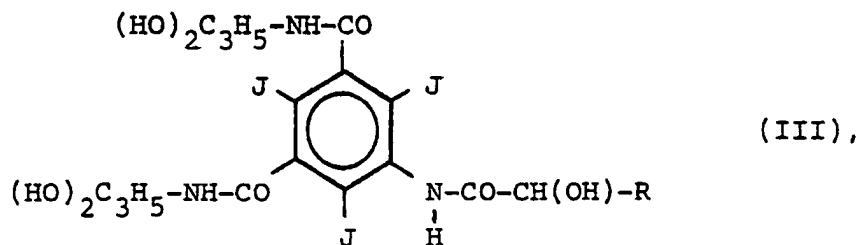
Das Hauptanwendungsgebiet der vorliegenden neuen Röntgenkontrastmittel ist die Neuroradiologie im besonderen die Darstellung der Hohlräume, welche die Cerebrospinal-Flüssigkeit enthalten. Diese Räume bestehen aus verschiedenen Cavitäten, die mit dem Zentralnervensystem verbunden sind. Sie umfassen z.B. die Ventrikel des Gehirnes, die Cisternae, den Subarachnoidalraum um das Gehirn herum, sowie den Spinalkanal. Die radiologische Untersuchung dieser Cavitäten wird gewöhnlich in drei Hauptgruppen unterteilt: Die Ventriculographie, die

Cisternographie und die Myelographie. Die Myelographie ist die radiologische Untersuchung des spinalen Subarachnoidalraumes.

Die Verträglichkeit der Kontrastmittel, welche in diese
5 Räume eingebracht werden, ist gegenüber der intravenösen
Verabreichung sehr stark herabgesetzt. Die Empfindlich-
keit steigt je mehr man sich dem Gehirn nähert. Die ver-
schiedensten Bereiche stehen jedoch in Kommunikation mit-
einander, wodurch ein Uebertritt aus einem Gebiet in das
10 benachbarte eventuell empfindlichere Gebiet möglich ist.
Ein Hauptziel der röntgenologischen Inspektion ist die
Feststellung raumbeengender Vorgänge etwa im Spinalkanal,
die Abklärung von Funktionsstörungen durch fehlende oder
gestörte Kommunikationen. Eine wichtige, aber besonders
15 schwierige und für den Patienten belastende Untersuchung
betrifft das Hohlraumssystem des Gehirns selbst.

Die Anforderungen an die physikalisch-chemischen Eigen-
schaften der Kontrastmittel wie angepasste Viskosität
zur leichten Ermöglichung der Applikation aber auch zur
20 Verhinderung des vorzeitigen Abfliessens aus den dar-
zustellenden Hohlräumen und die richtige Osmolalität
zur weitgehenden Ausschaltung von osmotischen Vorgängen
sind besonders wichtig. Die Kontrastmittel sollen aber
auch nicht zu lange im Spinalkanal liegen bleiben wie
25 etwa die bislang verwendeten wasserunlöslichen, langsam
metabolisierenden jodierten Öle. Schliesslich sind die
Ansprüche an die Verträglichkeit der Röntgenkontrast-
mittel in der Neuroradiologie verständlicherweise beson-
ders hoch. Die Röntgenkontrastmittelmengen sind im Ver-
30 gleich zu der Liquormenge im Inspektionsraum gross.

- Die erfindungsgemässen Verbindungen erfüllen die geforderten Bedingungen in optimaler Weise. Sie sind so viskos, dass sie lange genug in dem Inspektionsraum verweilen, um eine sichere röntgenologische Inspektion zu ermöglichen. Aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit und Mischbarkeit mit der Cerebrospinalflüssigkeit bleiben sie aber auch nicht über lange Zeiträume an der Injektionsstelle liegen. Dank ihrer chemischen Stabilität werden sie nicht metabolisiert sondern im wesentlichen unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Als nicht ionogene Kontrastmittel mit angepasstem osmotischen Druck ihrer Lösungen geringer elektrischer Leitfähigkeit ist ihr Einfluss auf das nervöse Reizleitungssystem reduziert. Ihre Anwendung ist daher weniger schmerzhaft.
- Das Verfahren zur Herstellung der als schattengegebende Komponenten in Röntgenkontrastmitteln verwendbaren Bis-[N-{3,5-bis-(hydroxyalkylaminocarbonyl)-2,4,6-trijodphenyl}-N-(α -hydroxyacyl)-amino]-alkane der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein 5- α -Hydroxyacylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis(dihydroxypropylamid) der allgemeinen Formel (III)



- am aromatischen Stickstoff-Atom im alkalischen Milieu alkyliert durch Umsetzung mit Alkylierungsmitteln der allgemeinen Formel (IV)



wobei R und Alkylen in den Formeln (III) bzw. (IV) dieselbe Bedeutung haben wie in der Formel I und X jeweils ein Halogenatom Jod, Brom oder Chlor oder ein Sulfat bzw. Sulfonat-Radikal ($-\text{OSO}_2-\text{OR}_1$ bzw. $-\text{OSO}_2\text{-Alkyl}$ oder $-\text{OSO}_2\text{-Aryl}$) bedeutet.

5 Ein entsprechendes 5- α -Hydroxyacylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(dihydroxypropylamid) wird demnach in Gegenwart von Basen mit einem Alkylendisulfonat z.B. einem Bis-(methan-, benzol- oder toluol-sulfonyloxy)-
10 alkan umgesetzt.

Typische Beispiele für Alkylierungsmittel der Formel X-Alkylen-X sind:

1,2-Dijod-äthan, 1,2-Dibrom-äthan, 1,2-Dichlor-äthan,
1,3-Dichlor-propan, 1,3-Dijod-propan, 1,4-Dibrom-butan,
15 1,5-Dijod-pentan, 1,6-Dijod-hexan (Hexamethyldijodid),
1,7-Dibrom-heptan, 1,8-Dijod-octan, 1,9-Dibrom-nonan,
1,10-Dijod-decan, 1,5-Dichlor-3-oxa-pentan, 1,5-Dijod-3-
oxa-pentan, 1,8-Dibrom-3,6-dioxa-octan, 1,11-Dijod-3,6,9-
trioxa-undecan, 1,14-Dibrom-3,6,9,12-tetraoxa-tetradecan,
20 1,9-Dijod-3,7-dioxa-nonan, 1,10-Dibrom-4,7-dioxadecan,
1,7-Dibrom-4-oxaheptan, 1,4-Dibrom-2,3-bis-(acetoxy)-
butan, 1,4-Dibrom-2,3-idopropylidendioxy-butan, 1,3-
Dibrom-2-hydroxy-propan, 1,3-Dijod-2-acetoxy-propan,
1,9-Dibrom-3,7-dioxa-5-acetoxy-nonan, 1,10-Dijod-4,7-
25 dioxa-2,9-bis-(acetoxy)-decan, 1,3-Bis-(methansulfonyl-
oxy)-2-acetoxy-propan, 1,2-Bis-(4-toluolsulfonyloxy)-
äthan, 1,3-Bis-(methansulfonyloxy)-propan, 1,4-Bis-(4-
toluolsulfonyloxy)-butan, 1,5-Bis-(benzolsulfonyloxy)-
butan, 1,16-Bis-(methansulfonyloxy)-4,7,10,13-tetraoxa-
30 hexadecan, 1,3-Bis-(methoxysulfonyloxy)-propan, 1,4-Bis-
(äthoxysulfonyloxy)-butan.

Wenn Alkylen-Brücken, die freie Hydroxy-Funktionen enthalten, eingefügt werden, so ist es oft zweckmässig, die

Hydroxy-Funktion durch Acylierung mit einer niedrigen Fettsäure, wie z.B. Essigsäure oder im Falle von zwei oder mehr Hydroxy-Funktionen durch Acetal- oder Ketalbildung z.B. mit Aceton zu maskieren und nach erfolgtem

5 Umsatz mit dem entsprechenden 5-Acylamino-2,4,6-trijodisophthalsäure-diamid die Hydroxyl-Funktion durch Hydrolyse freizusetzen wozu bei Acylderivaten Alkalien und bei Acetal- und Ketalderivaten Säuren verwendet werden.

Die bei der Alkylierung mit X-Alkylen-X frei werdende

10 starke Säure (2xHX) wird durch die anwesende Base abgefangen.

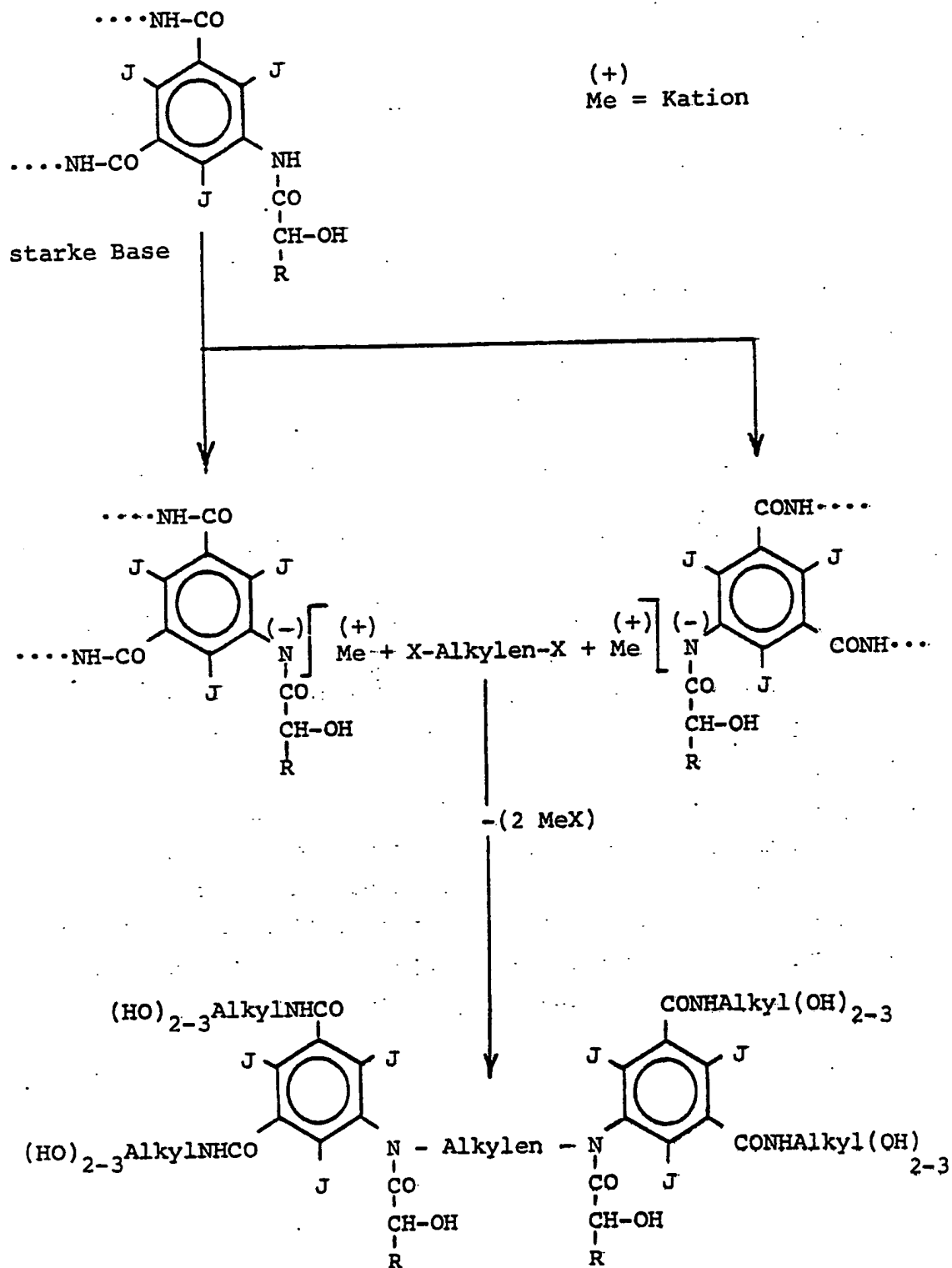
Als Basen kommen beispielsweise in Betracht: starke Alkalien wie z.B. Alkalialkolate (NaOMe , NaOEt , KOMe , KOEt , LiOMe , LiOEt), Alkalihydroxyde (NaOH , KOH , LiOH),

15 Alkalicarbonat (Na_2CO_3 , K_2CO_3), quarternäre Ammoniumhydroxyde (Tetramethylammoniumhydroxyd). Die Umsetzung wird gewöhnlich in einem polaren Lösungsmittel wie z.B. in Wasser, niedrigen Alkoholen (MeOH , EtOH , Äthylen-glykol, Propylenglykol, Glycerin), niedrigen Glykol-

20 äthern (Methoxyäthanol, Äthoxyäthanol, Butyloxyäthanol), Ketonen (Aceton, Methyläthylketon, Methylisopropylketon, Methylisobutylketon) oder in ausgesprochen aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Hexametapol (MPT), Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMAC), Dimethylsulfoxyd

25 (DMSO), oder in Lösungsmittelgemischen durchgeführt. Durch Erwärmen wird die Umsetzung beschleunigt.

Reaktionsschema Seite 10.



Beispiele:

Beispiel 1

1,6-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-
2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-
5 hexan

Formel II: $(\text{HOH})_2\text{C}_3\text{H}_5 = (\text{HOCH}_2)_2\text{CH}$, R = $-\text{CH}_3$, Alkylen =
 $-(\text{CH}_2)_6-$

58,3 g L-5- α -Hydroxypropionyl-amino-2,4,6-trijod-isoph-
thalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) [IOPAMIDOL]
10 (0,075 Mol) werden in 200 ml Wasser gelöst und mit ge-
nau der stöchiometrischen Menge (0,075 Mol) 2N NaOH
versetzt. Die Lösung hat ein pH von 11,9. Sie wird im
Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand bestehend
aus der 5 N-Natrium-Verbindung (Na-Salz) von L-5- α -
15 Hydroxypropionylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-
(1,3-dihydroxyisopropylamid) wird im Vakuum bei
100°C getrocknet.

Aequivalentgewicht für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{J}_3\text{N}_3\text{NaO}_8$ ber. 799,27
gef. 799,08.

20 Das so erhaltene Na-Salz (60 g = 0,075 Mol) wird in
180 ml Dimethylacetamid (DMAC) gelöst und bei 30°C
tropfenweise mit 12,8 g Hexamethylenjodid (0,037 Mol)
versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei
45 - 50°C gerührt.

Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedampft. Der oelige Rückstand wird mit 300 ml Methylenchlorid versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, wiederholt in absolutem Äthanol gewaschen, in 250 ml Wasser gelöst und
 5 mit Hilfe von Ionenaustauscherharzen entsalzt und anschließend mittels Perkolation durch eine mit Adsorberharz (Agglomeraten aus Styrolpolymerisaten) beschickten Säule weiter gereinigt.

Das Eluat wird eingedampft. Der oelige Rückstand kristallisiert beim Behandeln mit siedendem Äthanol.
 10

Ausbeute: 50 g 1,6-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-hexan,
 das sind 81 % der Theorie.

15 Schmelzpunkt: 285 - 290°C (Erweichung bei 195°C)

DC: Rf = 0,20; 0,30 und 0,41. Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH = 2:1.

C₄₀H₅₄J₆N₆O₁₆: J ber. 46,53 %; gef. 46,35 %.

$[\alpha]_D^{20} = +13,93^\circ$ $[\alpha]_{436}^{20} = +34,04^\circ$ (c = 1 % in Wasser).

Wasserlöslichkeit: ≥ 100 % (g/v) bei 25°C.

20 Beispiel 2

1,7-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-heptan

Formel II: $(HO)_2C_3H_5 = (HOCH_2)_2CH$, R = -CH₃, Alkylen =
 $-(CH_2)_7-$

25 80 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,1 Mol) in 180 ml DMAC werden mit 17,6 g 1,7-Dijodheptan (0,05 Mol) ähnlich wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet.

Die weitere Reinigung des mit Ionenaustauscherharzen entsalzten Rohproduktes erfolgt durch Gegenstromverteilung

30 (Liquid-Liquid-Extraktion) zwischen Wasser (10 x 400 ml) und n-Butanol (10 x 400 ml).

Schmelzpunkt: ca. 220°C.

DC: Rf = 0,14 und 0,19. Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH = 2:1.

C₄₁H₅₆J₆N₆O₁₆: J ber. 46,14 %; gef. 46,34 %.

[α]₄₃₆²⁰ = 38° (c = 5 % in Wasser).

- 5 Wasserlöslichkeit: 20 % (g/v) bei 20°C, 100 % (g/v) bei Siedetemperatur.

Beispiel 3

1,9-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L-α-hydroxypropionyl)-amino]-nonan

- 10 Formel II: (HO)₂C₃H₅- = (HOCH₂)₂CH-, R = -CH₃, Alkylen = -(CH₂)₉-

90 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,112 Mol) in 200 ml DMAC werden mit 21,4 g 1,9-Dijodnonan (0,0564 Mol) bei 20 - 30°C ähnlich wie im Beispiel 2 umgesetzt und aufgearbeitet.

- 15 Die erhaltene Titelverbindung schmilzt bei ca 230°C (Zers.).

DC: Rf = 0,19 und 0,26. Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH = 2:1.

C₄₃H₆₀J₆N₆O₁₆: J ber. 45,36 %; gef. 45,34 %.

[α]₄₃₆²⁰ = 44° (c = 2 % in Wasser).

Wasserlöslichkeit: 40 % (g/v) bei 25°C.

20 Beispiel 4

1,7-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-heptan

Formel II: (HO)₂C₃H₅- = (HOCH₂)₂CH-, R = -H, Alkylen = -(CH₂)₇-

- 25 51 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) (0,065 Mol) - hergestellt aus der freien Verbindung durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge Natriummethylat in Methanol -

werden in Methanol oder Methoxyäthanol (150 - 200 ml) mit 11,5 g 1,7-Dijodheptan (0,0325 Mol) umgesetzt.

Ausbeute: 35 g 1,7-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyiso-propylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-

5 N-hydroxyacetyl-amino]-heptan,

das sind 66 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 285 - 290°C unter Zersetzung.

DC: Rf = 0,05. Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH = 2:1

= 0,04. Laufmittel CHCl₃/MeOH/NH₄OH (25%) = 6:3:1.

10 C₄₁H₅₆J₆N₆O₁₆: J ber. 46,92 %; gef. 46,70 %.

Wasserlöslichkeit: 20 % (g/v) bei 25°C, 100 % (g/v) bei Siedetemperatur.

Beispiel 5

15 1,9-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-nonan

Formel II: (HO)₂C₃H₅- = (HOCH₂)₂CH-, R = -H, Alkylen = -(CH₂)₉-

44 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) - hergestellt
20 aus der freien Verbindung durch Umsetzung mit der äquivalenten Menge Natriummethylat in Methanol - werden in Methanol, Methoxyäthanol oder DMAC (200 ml) mit 10,6 g 1,9-Dijodnonan (0,028 Mol) umgesetzt. Eine potentiometrische Jodid-Titration zeigt, dass die Umsetzung schon nach
25 ziemlich kurzer Zeit quantitativ vollzogen ist.

Ausbeute: 38 g 1,9-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-nonan,
das sind 82 % der Theorie.

30 Schmelzpunkt: 180 - 182°C.

DC: Rf = 0,1. Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH = 2:1

= 0,06. Laufmittel CHCl₃/MeOH/NH₄OH (25 %) = 6:3:1.

$C_{41}H_{56}J_6N_6O_{16}$: J ber. 46,14 %; gef. 46,58 %.

Wasserlöslichkeit: ≥ 100 % (g/v) bei 25°C.

Beispiel 6

1,9-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-
 5 2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-nonan
 Formel II: $(HO)_2C_3H_5-$ = $HOCH_2CH(OH)-CH_2-$, R = $-CH_3$,
 Alkylen = $-(CH_2)_9-$

51 g K-Salz von L-5- α -Hydroxypropionylamino-2,4,6-trijod-
 isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) (0,0625 Mol)
 10 - hergestellt durch Umsetzung von 48,6 g der freien Ver-
 bindung mit 31,25 ml 2N KOH und Eindampfen der gebildeten
 Lösung und Trocknen des Rückstandes - werden mit 14,4 g
 1,9-Dijodnonan in 150 ml Dimethylsulfoxyd umgesetzt.
 Ausbeute: 47 g 1,9-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-
 15 aminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-
 (L- α -hydroxypropionyl)-amino]-nonan,
 das sind 90 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 187°C.

DC: Rf = 0,08 & 0,10. Laufmittel $CH_2Cl_2/MeOH = 2:1$.

20 $C_{43}H_{60}J_6N_6O_{16}$: J ber. 45,36 %; gef. 44,99 %.

$[\alpha]_{436}^{20} = + 38,3^\circ$ (c = 1 % in Wasser).

Wasserlöslichkeit: ≥ 100 % (g/v) bei 25°C.

Beispiel 7

1,8-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-
 25 2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-3,6-
 dioxo-octan

Formel II: $(HO)_2C_3H_5-$ = $(HOCH_2)_2CH-$, R = $-CH_3$, Alkylen =
 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$

80 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,1 Mol) werden in 200 ml

DMAC mit 1,8-Dijod-3,6-dioxa-octan (0,051 Mol) umgesetzt und wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben aufgearbeitet und durch Gegenstromverteilung (Wasser/Butanol) weiter gereinigt und schliesslich durch Lösen in siedendem Äthanol zur Kristallisation gebracht.

5 Ausbeute: 54,3 g 1,8-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-3,6-dioxa-octan,
10 das sind 65 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 127 - 128°C.

DC: Rf = 0,16; 0,23 und 0,30. Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH=2:1.

C₄₀H₅₄N₆O₁₈: J ber. 45,63 %; gef. 45,44 %.

[α]₄₃₆²⁰ = + 50,0° (c = 1 % in Wasser)

15 Wasserlöslichkeit: 100 % (g/v) bei 25°C.

Beispiel 8

1,11-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-3,6,9-trioxa-undecan

20 Formel II: (HO)₂C₃H₅- = (HOCH₂)₂CH-, R = -CH₃, Alkylen =
-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-

80 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,1 Mol) werden mit 22 g 1,11-Dijod-3,6,9-trioxa-undecan (0,053 Mol) umgesetzt.

Ausbeute: 59,7 g 1,11-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-3,6,9-trioxa-undecan,
25 das sind 70 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 185°C

30 DC: Rf = 0,21; 0,29 und 0,34. Laufmittel: CH₂Cl₂/MeOH=2:1.

C₄₂H₅₈N₆O₁₉: J ber. 44,46 %; gef. 44,58 %.

$[\alpha]_{436}^{20} = + 43,78^{\circ}$ ($c = 1\%$ in Wasser).

Wasserlöslichkeit: $\geq 100\%$ (g/v) bei 25°C .

Beispiel 9

1,5-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-
5 2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-3-oxa-pentan

Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5 = (\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$, $\text{R} = -\text{CH}_3$, Alkylen =
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

119,9 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,15 Mol) in 210 ml Dime-
10 thylsulfoxyd werden bei $20 - 25^{\circ}\text{C}$ mit 28,6 g 1,5-Dijod-3-oxa-pentan versetzt und bei Raumtemperatur etwa 4 - 5 Tage gerührt. Die gebildete neue Verbindung wird durch Versetzen der Reaktionslösung mit Methylenchlorid ausgefällt und mittels Perkolation durch mit Ionenaustauscher-
15 harzen beschickte Säulen entsalzt.

Man erhält 79,8 g 1,5-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-3-oxa-pentan,

20 das sind 65,5 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 265°C Zersetzung

DC: $R_f = 0,34$. Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 2:1$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 19,67^{\circ}$, $[\alpha]_{436}^{20} = 43,84^{\circ}$, $[\alpha]_{365}^{20} = + 81,12^{\circ}$;

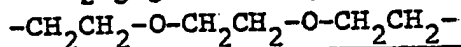
$c = 1\%$ in Wasser

25 Löslichkeiten: spielend leicht löslich in Wasser, Methanol und Athanol.

Beispiel 10

1,8-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-
2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-3,6-dioxa-octan
Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5 = (\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$, R = -H, Alkylen =

5



117,6 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-
isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) (0,15 Mol)
in 200 ml Dimethylsulfoxyd werden mit 28,6 g 1,8-Dijod-
3,6-dioxa-octan versetzt und bei Raumtemperatur etwa 3 Ta-
ge gerührt bis sich die für vollständigen Umsatz berech-
nete Menge von Natriumjodid gebildet hat. Die neue Ver-
bindung wird nach der im Beispiel 9 beschriebenen Methode
isoliert und gereinigt.

15

Ausbeute: 92,3 g 1,8-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyiso-
propylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-
N-hydroxyacetyl-amino]-3,6-dioxa-octan,
das sind 75 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 240°C Zersetzung.

DC: 0,24 und 0,44. Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 1:1$.

20 Löslichkeiten: Spielend leicht löslich in Wasser, löslich
in siedendem Methanol und Äthanol, bei
Raumtemperatur wenig löslich in Methanol und Äthanol.

Das als Zwischenprodukt verwendete 5-Hydroxyacetyl-amino-
2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropyl-
amid) wird nach in der DE-PS 2.547.789 beschriebenen Me-
thode wie folgt erhalten:

25 A) 5-Amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-dichlorid (59,6 g)
wird in DMAC mit 34 g Acetoxyacetylchlorid (0,25 Mol)
umgesetzt, wobei 67,5 g 5-Acetoxyacetyl-amino-2,4,6-
trijod-isophthalsäure-dichlorid vom Schmelzpunkt
30 234 - 235°C erhalten werden.

B) 150 g 4-Acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäu-
re-dichlorid werden in 810 ml DMAC mit 80 g Tributyl-

amin und danach tropfenweise mit 49,2 g Serinol [= 1,3-Dihydroxyisopropylamin] in 540 ml DMAC versetzt. Man erhält 172 g 5-Acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid), welches etwa bei 190 - 192°C unter Zersetzung schmilzt. Diese Verbindung wird in Wasser suspendiert und bei 45°C vorsichtig mit 1N NaOH bei pH 11 behandelt, bis die Acetoxy-Gruppe vollständig hydrolysiert ist.

Die erhaltene Lösung wird durch Perkolation durch eine mit Kationenaustauscherharz (Amberlite^(R) IR 120) und eine mit Anionenaustauscherharz (Amberlite^(R) IR 45) beschickte Säule entsalzt. Das Eluat wird zur Trockene eingedampft und in 90 %igem Äthanol aufgenommen, wobei das gewünschte Zwischenprodukt 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) (73 g) kristallin anfällt. Schmelzpunkt 300°C unter Zersetzung.

Beispiel 11

1,5-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-3-oxa-pentan

Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5 - = (\text{HOCH})_2\text{CH} -$, R = -H, Alkylen = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

117,6 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid) - hergestellt nach der im Beispiel 1 beschriebenen Methode - in 200 g Dimethylsulfoxyd (DMSO) werden mit 24,5 g 1,5-Dijod-3-oxa-pentan versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Nach der Aufarbeitung erhält man 75,2 g der Titelverbindung, das sind 63 % der Theorie. Schmelzpunkt: 245°C

DC: Rf = 0,27. Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 1:1$.

$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{J}_6\text{N}_6\text{O}_{17}$ J ber. 47,70 %; gef. 48,00 %.

Löslichkeiten: Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser, dagegen nur beschränkt löslich in Methanol und Aethanol.

Beispiel 12

1,4-Bis-[N- { 3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbo-
nyl)-2,4,6-trijod-phenyl } -N-(L- α -hydroxypropionyl)-
amino]-2,3-dihydroxybutan.

10. Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5 = (\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$, R = $-\text{CH}_3$, Alkylen =
 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$

- 78,5 g Na-Salz von IOPAMIDOL ($\sim 0,1\text{Mol}$) gelöst in 150 ml Dimethylsulfoxid werden bei $20-25^\circ\text{C}$ mit 16,6 g 1,4-Dibrom-2,3-bis(acetoxy)-butan versetzt und während 90-100 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung kann mit Hilfe argentometrischer Titration des gebildeten Natriumbromids verfolgt werden.

- Nach vollendeter Umsetzung wird das gebildete Produkt durch Zusatz von 250 ml Methylenchlorid ausgefällt.
20. Die Fällung wird in 500 ml Wasser gelöst und bei 50°C vorsichtig mit 2 N Natronlauge bei pH 10 behandelt, bis die Acetoxy-Funktionen in 2,3-Stellung der Alkylen-Brücke vollständig hydrolysiert sind.

- Die erhaltene Lösung wird mit Hilfe von Ionenaustauscherharzen entsalzt. Das entsalzte Eluat wird eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst; die Lösung durch ein Millipore^(R)-Filter (Porengrösse $0,45\text{ }\mu\text{m}$) gepresst. Das Filtrat wird erneut zur Trockene eingedampft. Man erhält 53 g der Titelverbindung, das sind 65% der Theorie.

Schmelzpunkt: $210-225^\circ\text{C}$ unter Zersetzung.

$\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{J}_6\text{N}_6\text{O}_{18}$: J ber. 46,42 %, gef. 46,25 %.

Wasserlöslichkeit: $\geq 100\text{ (g/v)}$ bei 25°C .

Beispiel 13

1,5-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-
2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-3-oxapentan.

Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5 = \text{HOCH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-}$, R = -H, Alkylen =
-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-

117,6 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-
isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) - hergestellt
analog Beispiel 1 - werden in 200 g DMSO mit 24,5 g 1,5-
Dijod-3-oxa-pentan analog Beispiel 11 umgesetzt. Nach der
10 Aufarbeitung erhält man 82,0 g der Titelverbindung, das
sind 68 % der Theorie.

Schmelzpunkt: > 200°C unter Zersetzung.

DC: R_f = 0,15. Laufmittel CHCl₃/MeOH = 1 : 1.

C₃₆H₄₆J₆N₆O₁₇ J ber. 47,70 %; gef. 47,48 %.

15 Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in kaltem
Wasser, löslich in siedendem Methanol, dagegen nur wenig
löslich in kaltem Methanol und in Äthanol.

Das als Zwischenprodukt verwendete 5-Hydroxyacetyl-amino-
2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid)
20 wird nach der in der DE-PS 2.457.789 beschriebenen Metho-
de wie folgt erhalten:

24,4 g 5-Acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-
dichlorid (0,035 Mol) gelöst in 60 ml DMAC werden unter
Rühren zu einer Lösung von 15,9 g 2,3-Dihydroxypropylamin
25 [= 1-Amino-2,3-dihydroxy-propan] (0,175 Mol) in 100 ml
DMAC getropft.

Man erhält oeliges 5-Acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-
isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid). Diese Ver-
bindung wird in 250 ml Wasser aufgenommen und bei 40°C
30 vorsichtig mit 1N NaOH behandelt bis die Acetoxy-Gruppe
vollständig hydrolysiert ist.

- Die erhaltene Lösung wird durch Perkolation durch eine mit Kationenaustauscherharz (Amberlite^(R) IR 120) und eine mit Anionenaustauscherharz (Amberlite^(R) IR 45) beschickte Säule entsalzt. Das Eluat wird eingedampft. Nach einiger
- 5 Zeit tritt Kristallisation ein. Durch Umkristallisieren aus wenig Wasser wird das gewünschte Zwischenprodukt 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) (19,4 g) in reiner Form erhalten.
- 10 Schmelzpunkte: 290°C.
 DC: RF = 0,24; Laufmittel: Äthylacetat/Äthanol/Ammoniak (25 %ig) = 15 : 7 : 6.
 $C_{16}H_{20}J_3N_3O_8$: C ber. 25,18 %; gef. 25,01 %
 J ber. 49,89 %; gef. 49,75 %.

15 Beispiel 14

1,8-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-3,6-dioxaoctan

- Formel II: $(HO)_2C_3H_5- = HOCH_2-CH(OH)-CH_2-$ R = -H, Alkylen
 20 $= -CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$

117,5 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) (0,15 Mol) werden analog Beispiel 11 mit 28,6 g (0,075 Mol) 1,8-Dijod-3,5-dioxa-octan umgesetzt.

- 25 Man erhält 73,5 g der Titelverbindung, das sind 60 % der Theorie.

Schmelzpunkt: >200°C unter Zersetzung.

DC: RF = 0,14. Laufmittel Chloroform/MeOH = 1 : 1.

$C_{38}H_{50}J_6N_6O_{18}$ J ber. 46,42 %; gef. 46,65 %.

- 30 Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in siedendem Methanol, dagegen nur beschränkt löslich in kaltem Methanol und in siedendem Äthanol.

Beispiel 15

1,3-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-
2,4,6-trijodphenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-propan

Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5^- = \text{HOCH}_2\text{-CHOH-CH}_2^-$, R = -H, Alkylen =
5 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2^-$

52,3 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-
isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) (0,067 Mol)
werden bei 45°C in 150 ml DMAC gelöst und bei Raumtempera-
tur mit 6,75 g 1,3-Dibrompropan (0,034 Mol) versetzt und
10 bis zur vollständigen Umsetzung einige Stunden gerührt.
Die Aufarbeitung erfolgt nach der im Beispiel 1 beschrie-
benen Methode.

Man erhält 37,2 g der Titelverbindung, das sind 71,2 %
der Theorie.

15 Schmelzbereich: 234 - 236°C unter Zersetzung.

DC: Rf = 0,27. Laufmittel 2-Butanon/AcOH/H₂O = 15 : 3 : 5.

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{J}_6\text{N}_6\text{O}_{16}$: J ber. 48,61 %; gef. 48,26 %.

Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser
[100 % (g/v) bei 25°C], beschränkt löslich in Methanol
20 [3,3 %], wenig löslich in Äthanol und Chloroform.

Beispiel 16

1,3-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-
2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L-α-hydroxypropionyl)-amino]-
propan

25 Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5^- = (\text{HOCH}_2)_2\text{CH-}$, R = -CH₃, Alkylen =
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2^-$

59,9 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,075 Mol) werden in 105 g
DMSO bei Raumtemperatur mit 11,5 g 1,3-Dijodpropan
(0,0375 Mol) umgesetzt.

Man erhält 31 g der Titelverbindung, das sind 52 % der Theorie.

Schmelzbereich: 280°C.

DC: Rf = 0,29. Laufmittel Methylenchlorid/Methanol = 2 : 1.

- 5 $C_{37}H_{48}J_6N_6O_{16}$: J ber. 47,76 %; gef. 47,54 %.
Die Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser [100 % (g/v) bei 25°C], leicht löslich in Methanol [25 % (g/v) bei 25°C und 100 % (g/v) bei Siedetemperatur], dagegen nur sehr beschränkt löslich in Athanol [1 % bei
10 25°C] und praktisch unlöslich in Chloroform.

Beispiel 17

1,7-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijodphenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-4-oxaheptan

- Formel II: $(HO)_2C_3H_5- = HOCH_2-CHOH-CH_2-$, R = -H, Alkylen =
15 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$

125,5 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) (0,16 Mol) in 210 g DMSO werden unter Rühren bei Raumtemperatur mit 28,4 g 1,7-Dijod-4-oxaheptan umgesetzt.

- 20 Man erhält 104 g der Titelverbindung, das sind 80 % der Theorie.

Schmelzbereich: 225° sintern, 250°C Zersetzung.

DC: Rf 0,15. Laufmittel Chloroform/Methanol = 1 : 1.

$C_{38}H_{50}J_6O_{17}$: J ber. 46,88 %; gef. 46,55 %.

- 25 Die Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser, wenig löslich in kaltem Methanol, sehr wenig löslich in Athanol.

Beispiel 18

1,7-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-
2,4,6-trijodphenyl}-N- (L- α -hydroxypropionyl)-amino]-
4-oxaheptan

- 5 Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5^- = (\text{HOCH}_2)_2\text{CH}-$, R = $-\text{CH}_3$, Alkylen =
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
-

- 56 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,07 Mol) in 100 g DMSO werden
bei Raumtemperatur mit 12,4 g 1,7-Dijod-4-oxaheptan
(0,035 Mol) umgesetzt, bis sich nach >90 Stunden die
10 theoretisch erforderliche Menge Natriumjodid gebildet hat.
Der Reaktionsverlauf kann durch titrieren von aliquoten
Proben mit Silbernitrat verfolgt werden.

Man erhält 36,7 g der Titelverbindung, das sind 63,5 % der
Theorie.

- 15 Schmelzbereich: 228° sintern, 255°C Zersetzung.

DC: Rf = 0,16 und 0,24. Laufmittel Methylenchlorid/
Methanol = 2 : 1.

$\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{J}_6\text{N}_6\text{O}_{17}$: J ber. 46,08 %; gef. 45,74 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 17,9^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} = + 41,4^\circ$ (c = 1,021 % in Wasser).

- 20 Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser,
leicht löslich in Methanol, dagegen nur wenig löslich in
" Athanol.

Beispiel 19

- 1,16-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-
25 2,4,6-trijodphenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-4,7,10,13-
tetraoxahexadecan

Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5^- = \text{HOCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, R = $-\text{H}$, Alkylen =
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

39,25 g Na-Salz von 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-

isophthalsäure-bis-(2,3-dihydroxypropylamid) (0,05 Mol) in 60 g DMSO werden bei Raumtemperatur mit 12,16 g 1,16-Dijod-4,7,10,13-tetraoxahexadecan (0,025 Mol) unter Rühren umgesetzt bis sich die theoretisch geforderte Menge von Natriumjodid gebildet hat.

Man erhält 35 g der Titelverbindung, das sind 79 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 176 - 180°C.

DC: Rf = 0,18. Laufmittel Chloroform/Methanol = 1 : 1.

10 $C_{44}H_{62}J_6N_6O_{20}$: J ber. 43,35 %; gef. 43,65 %.

Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser [≥ 100 % (g/v) bei 20°C], leicht löslich in Methanol [12 % (g/v)], wenig löslich in Äthanol und sehr wenig löslich in Chloroform.

15 Beispiel 20

1,16-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(L- α -hydroxypropionyl)-amino]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan

Formel II: $(HO)_2C_3H_5- = (HOCH_2)_2CH-$, R = $-CH_3$, Alkylen = $-CH_2CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_3-O-CH_2CH_2CH_2-$

20

40 g Na-Salz von IOPAMIDOL (0,05 Mol) in 60 g DMSO wird bei 20 - 25°C unter Rühren mit 12,16 g 1,16-Dijod-4,7,10,13-tetraoxahexadecan (0,025 Mol) umgesetzt bis sich die von der Theorie geforderte Menge (0,05 Mol) Natriumjodid gebildet hat.

25

Man erhält 33,7 g der Titelverbindung, das sind 75 % der Theorie..

Schmelzpunkt: 196 - 199°C.

DC: 0,28 und 0,35. Laufmittel Chloroform/Methanol = 2 : 1.

30 $C_{44}H_{66}J_6N_6O_{20}$: J ber. 42,67 %; gef. 42,12 %.

$[\alpha]_D^{20} = + 15,6^\circ$ $[\alpha]_{436}^{20} = + 37,5^\circ$ ($c = 1,023$ % in Wasser)

Diese Verbindung ist spielend leicht löslich in Wasser [≥ 100 % (g/v) bei 20°C], leicht löslich in Methanol, löslich in Äthanol, dagegen nur wenig löslich in Chloroform.

5 Beispiel 21

1,3-Bis-[N-{3,5-bis-(R(+)) 2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-propan

Formel II: $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5- = \text{R}(+)\text{HOCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, $\text{R} = -\text{H}$,

Alkylen = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

- 10 Diese Verbindung wird in genau gleicher Weise hergestellt, wie die im Beispiel 15 beschriebene racemische Verbindung. Schmelzbereich: 224° sintern, 240°C Zersetzung.

$[\alpha]_D^{20} = + 3,8^\circ$, $[\alpha]_{436}^{20} = + 9,2^\circ$ ($c = 5$ % in Wasser)

Die anderen Eigenschaften sind identisch mit denjenigen der racemischen Verbindung.

- 15 Das erforderliche Ausgangsmaterial

5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(R(+))2,3-dihydroxypropylamid) wird nach einer ähnlichen Methode erhalten wie die im Beispiel 13 beschriebene racemische Verbindung.

- 20 63,5 g 5-Acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-dichlorid gelöst in 90 ml DMAC werden in eine Lösung von 22 g R(+))2,3-Dihydroxypropylamin (0,242 Mol) in 45 ml DMAC in der noch 30,6 g Kaliumcarbonat (0,219 Mol) suspendiert sind, getropft. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Die weitere Behandlung und Aufarbeitung zum gewünschten 5-Hydroxyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(R(+))2,3-dihydroxypropylamid) erfolgt nach Beispiel 13.
- 25 Ausbeute 51,84 g, das sind 75 % der Theorie.

DC: Rf = 0,22; Laufmittel: Äthylacetat/Eisessig/Wasser =
20 : 10 : 6

$C_{16}H_{30}J_3N_3O_8$: J ber. 49,89 %; gef. 50,04 %.

Verwendung:

- 5 Unter den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verbindungen werden im allgemeinen die Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-alkane vorgezogen. Sie sind vergleichsweise einfacher und billiger zugänglich
- 10 als die 1,3-Dihydroxyisopropyl-Derivate, vor allem wenn diese zusätzlich α -Hydroxypropionyl-Reste am aromatischen Stickstoffatom aufweisen. Die Wasserlöslichkeit der bevorzugten Verbindungen, die 2,3-Dihydroxypropyl- und Hydroxyacetyl-Reste aufweisen,
- 15 ist praktisch unbeschränkt. Sie sind stabil. Sämtliche physikalisch chemischen und pharmakologischen Voraussetzungen für die Verwendung in Röntgenkontrastmitteln für die Neuroradiologie, im besonderen die Darstellung der Hohlräume, welche die Cerebrospinal-Flüssigkeit enthalten, werden durch diese Verbindungen besonders gut erfüllt.
- 20 Hervorzuheben ist insbesondere die niedrige Osmolalität der erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen, welche bedeutend niedriger ist als die der bisher praktisch
- 25 verwendeten nicht ionogenen Röntgenkontrastmittel METRIZAMID und IOPAMIDOL, sowie die erhöhte Viskosität der neuen Kontrastmittel, welche besonders bei der Neuroradiologie das vorzeitige Abfliessen des Kontrastmittels aus dem Inspektionsraum verhindert und bessere Kontrastaufnahmen ermöglicht.
- 30 In den folgenden Tabellen sind Osmolalität und osmotischer Druck und Viskosität von drei erfindungsgemäss erhaltenen

Verbindungen A, B und C mit den zwei wichtigsten vergleichbaren vorbekannten, nicht ionogenen Röntgenkontrastmittel D und E verglichen.

Es bedeuten:

- 5 A = 1,3-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijodphenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-propan (Beispiel 15)
- 10 B = 1,5-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijodphenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-3-oxapentan (Beispiel 13)
- C = 1,16-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijodphenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-4,7,10,13-tetraoxahexadecan (Beispiel 19)
- 15 D = L-5- α -Hydroxypropionylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamid)
(Freiname [international non-proprietary name I.N.N.] = IOPAMIDOL)
- 20 E = 3-Acetylamino-5-N-methyl-acetylamino-2,4,6-trijodbenzoyl-glucosamin
(Freiname [I.N.N.] = METRIZAMIDE)

Tabelle 1 siehe Seite 30.

25 Der osmotische Druck der Verbindungen A und B ist sogar bei höchster Konzentration niedriger als derjenige der Körperflüssigkeiten (Blut = 7,7). Mischungen von A, B und/oder C können bezüglich ihres osmotischen Druckes demjenigen der Körperflüssigkeiten genau angepasst und dadurch mit geringster Belastung des Organismus verabreicht werden.

Tabelle 1

	Verbindung	mg J/ml	<u>Osmolalität</u>	<u>osmotischer Druck</u>
			(mOsm/kg) 37°C	atm 37°C
5	A	250	160	3,93
		300	184	4,67
		350	219	5,57
	B	250	199	5,06
		300	240	6,11
		350	283	7,21
10	C	250	204	5,21
		300	269	6,84
		350	364	9,26
	D	250	514	13,09
		300	619	15,76
		350	737	18,77
15	E	300	485	

Das erlaubt die gefahrlose Anwendung von höchsten Dosen von Röntgenkontrastmitteln, die vom Röntgenologen zur Verbesserung der Schattendichte und damit der Aussagekraft der Röntgenbilder so sehr gewünscht werden.

Tabelle 2 siehe Seite 31.

Die vergleichsweise hohe Viskosität der neuen Röntgenkontrastmittel verhindert deren unerwünschte zu rasche Diffusion und damit Verdünnung des Kontrastes.

Tabelle 2

Verbindung	Viskosität in Centipoise (cP) wässriger Lösungen enthaltend		
	°C	300 mg J/ml	350 mg J/ml
5	A	20	20,7
		37	7,4
	B	20	19,5
		37	7,6
	C	20	31,1
		37	16,5
10	D	20	8,95
		37	4,70
	E	20	11,7
		37	5,98
15		20	
		37	

Die neuen Bis-[N-{3,5-bis-(hydroxyalkylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-pehnyl}-N-(α -hydroxyacyl)-amino]-alkane der allgemeinen Formel (I) werden vorwiegend in Form ihrer wässrigen Lösungen verwendet.

- 20 Es kommen je nach Verwendungszweck ca. 15 - ca. 70 %ige Lösungen - g/v, d.h. 100 %ig = 100 g Kontrastmittel/100 ml Lösung - mit einem Gehalt von etwa 60 bis ca. 350 mg J/ml zur Anwendung. Konzentrierte Lösungen werden bevorzugt. Die Art der Anwendung richtet sich nach dem
- 25 sichtbar zu machenden Gefäß.

Für die Myelographie und Radiculographie werden die Lösungen nach lumbaler oder subokzipitaler Punktion instilliert. Bei der Ventriculographie werden direkt die Ventrikel punktiert.

Dosierung:

Myelographie	ca. 5 - 15 ml
Radiculographie	ca. 3 - 5 ml
Ventriculographie	ca. 1 - 2 ml

- 5 Die Herstellung der Röntgenkontrastmittellösungen ist einfach, weil keine Salzlösungen bereitet werden müssen.

Beispielsweise werden die nach den vorstehenden Beispielen erhaltenen reinen 2,4,6-Trijod-isophthalsäureamide unter sterilen Bedingungen in der gewünschten Menge bi-
 10 destilliertem Wasser gelöst, filtriert, in Serumflaschen oder Ampullen abgefüllt und anschliessend sterilisiert. Die vorliegenden Trijod-isophthalsäureamide werden beim Hitzesterilisieren nicht zersetzt.

Beispiel 22

- 15 Injektionslösungen enthaltend
 1,3-Bis-[N-{3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylaminocarbonyl)-
 2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-propan =
Verbindung A

Tabelle siehe Seite 33.

- 20 Ausführung: Das Na-Ca-Salz von "Äthylendiamintetraessigsäure, das Tromethamin und das Kontrastmittel werden in bidestilliertem Wasser gelöst. Das pH der Lösung wird nötigenfalls durch Zusatz von 1N Salzsäure auf ca. 7 eingestellt. Das Volumen wird auf 20 ml aufgefüllt.
 25 Die Lösung wird filtriert unter Verwendung einer Membrane von 0,45µ. Das Filtrat wird in Ampullen abgefüllt und während 30 Minuten bei 120°C sterilisiert.

Zusammensetzung von jeweils 20 ml Lösung		Gehalt der Injektionslösungen in mgJ/ml		
		200	300	350
	Verbindung A g	8,23	12,34	14,40
5	Di-Na-Ca-Salz von "Äthylendiamin-tetra- essigsäure-hexa- hydrat mg	5,2	7,8	9,0
10	Tromethamin mg [Tris-(hydroxy- methyl)-amino- methan]	11,4	17,1	20
	Bidestilliertes Wasser bis ml	20	20	20
15	Dichte bei 37°C d	1,208	1,319	1,371
	Viskosität bei 37°C cP (cP = Centipoise)	2,5	7,4	47,8

Beispiel 23Injektionslösung enthaltend Verbindung A und C:

20	Verbindung A (s. Beispiel 15)	50 g
	Verbindung C (s. Beispiel 19)	26,7 g
	Natriumcarbonat	0,4 g
	Dinatriumsalz von "Äthylendiamin- tetraessigsäure	0,02 g
25	Bidestilliertes Wasser bis zum Volumen von	100 ml

Ausführung: Die Komponenten werden vereinigt, mit bi-
destilliertem Wasser auf 125 ml aufgefüllt,

filtriert, unter hygienisch einwandfreien Bedingungen unter Stickstoff in Ampullen abgefüllt und anschliessend sterilisiert. Jodgehalt: 350 mg/ml.

Beispiel 24

5 Infusionslösung

Verbindung A (s. Beispiel 15)	205,72 g
Natriumcarbonat	0,5 g
Dinatriumsalz von Äthylendiamin- tetraessigsäure	0,03 g
10 Bidestilliertes Wasser bis zum Volumen von	500 ml

Ausführung: Die Komponenten werden vereinigt, auf 500 ml aufgefüllt, filtriert, unter Stickstoff in 2 Infusionsflaschen abgefüllt und sterilisiert.
Jodgehalt: 200 mg/ml; Viskosität bei 20°C = 4,1 cP.

15 Beispiel 25

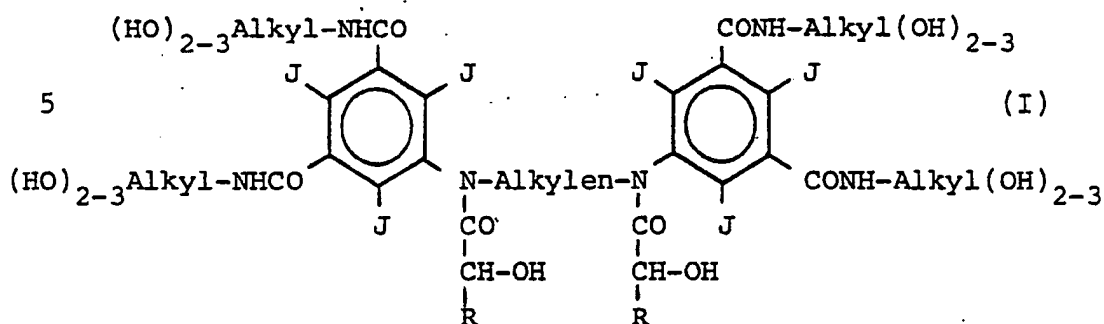
Injektionslösung

1,5-Bis-[N-{3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-hydroxyacetyl-amino]-3-oxapentan (s. Beispiel 13)	60,13 g
20 Di-Na-Ca-Salz von Äthylendiamin- tetraessigsäure·6H ₂ O	40 mg
Tromethamin	47 mg
Bidestilliertes Wasser bis	100 ml

Ausführung: analog wie Beispiel 22; Jodgehalt: 300 mg/ml.

Patentansprüche:

1. Bis-[N-{3,5-bis-(hydroxyalkylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(α -hydroxyacyl)-amino]-alkane der allgemeinen Formel (I)



worin

(HO)₂₋₃Alkyl- 1,3-Dihydroxyisopropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethylisopropyl-

10 R Wasserstoff oder Methyl- und

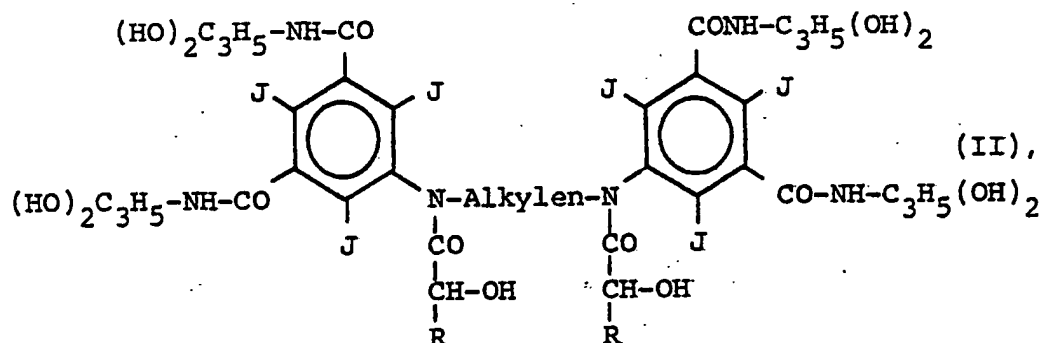
Alkylene einen zweiwertigen Alkylene-Rest mit 2 bis 10 C-Atomen [= -(CH₂)₂₋₁₀-], der durch Hydroxy-Funktionen substituiert sein kann,

15 oder einen Mono-, Di- oder Poly-oxa-alkylene-Rest mit 4 bis 12 C-Atomen [= -(C_nH_{2n})₄₋₁₂-], der gegebenenfalls ebenfalls durch Hydroxy-Funktionen substituiert sein kann,

20

bedeutet.

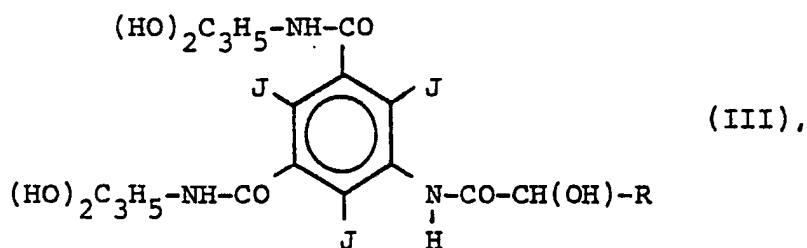
2. Bis-[N-{3,5-bis-(dihydroxypropylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(α -hydroxyacyl)-amino]-alkane der allgemeinen Formel (II)



- 5 worin
- $(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5\text{-}$ 1,3-Dihydroxyisopropyl- oder 2,3-Dihydroxypropyl-,
- R Wasserstoff oder Methyl- und
- 10 Alkylen einen zweiwertigen Alkylen-Rest mit 2 bis 10 C-Atomen [= $-(\text{CH}_2)_{2-10}-$], der durch Hydroxy-Funktionen substituiert sein kann, oder
- 15 einen Mono-, Di- oder Poly-oxa-alkylen-Rest mit 4 bis 12 C-Atomen [= $-(\text{C}_n\text{H}_{2n})_0-4-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$; n = 2 oder 3], der gegebenenfalls ebenfalls durch Hydroxy-Funktionen substituiert sein kann,
- bedeutet.

- 20 3. Verfahren zur Herstellung der als schattengebende Komponenten in Röntgenkontrastmitteln verwendbaren Bis-[N-{3,5-bis-(hydroxyalkylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(α -hydroxyacyl)-amino]-alkane nach Patent-

anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 5- α -Hydroxyacylamino-2,4,6-trijod-isophthalsäure-bis(di-hydroxypropylamid) der allgemeinen Formel (III)



- 5 am aromatischen Stickstoff-Atom im alkalischen Milieu alkyliert durch Umsetzung mit Alkylierungsmitteln der allgemeinen Formel (IV)



- 10 wobei R und Alkylen in den Formeln (III) bzw. (IV) die im Anspruch 1 definierte Bedeutung haben und X jeweils ein Halogen-Atom Jod, Brom oder Chlor oder ein Sulfat bzw. Sulfonat-Radikal ($-\text{OSO}_2\text{-OR}_1$ bzw. $-\text{OSO}_2\text{-Alkyl}$ oder $-\text{OSO}_2\text{-Aryl}$) bedeutet.

- 15 4. Röntgenkontrastmittel, enthaltend als schattengegebende Komponente mindestens ein Bis-[N-{3,5-bis-(hydroxy-alkylaminocarbonyl)-2,4,6-trijod-phenyl}-N-(α -hydroxy-acyl)-amino]-alkan gemäss Patentanspruch 1.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0023992

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 4242

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 1)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>FR - A - 2 385 698</u> (BRACCO) * Ansprüche *	1,3,4	C 07 C 103/78 A 61 K 49/04
	--		
	<u>FR - A - 2 355 808</u> (SCHERING) * Ansprüche *	1,4	
	--		
	<u>DE - A - 1 816 844</u> (PHARMACIA AKTIEBOLAG) * Ansprüche *	1,3,4	
	--		
D	<u>FR - A - 2 293 919</u> (SAVAC) * Ansprüche 1,3 * & DE - A - 2 547 789 ----	1,3,4	C 07 C 103/78
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 1)
			C 07 C 103/78
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	06-11-1980	MOREAU	